

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI ALFA MANGOSTIN KULIT
BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP
BAKTERI *Escherichia coli* MULTIRESISTEN ANTIBIOTIK
DAN BAKTERI *Streptococcus* sp.**

SKRIPSI



Oleh :

**PRAMITA UTAMI NOVIARDINI
K 100 060 011**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penelitian penyakit infeksi merupakan bidang kedokteran klinis khusus mengenai diagnosis dan penatalaksanaan penyakit yang secara langsung disebabkan oleh mikroorganisme infeksi (Shulman *et al.*, 1994). Infeksi merupakan salah satu penyebab penyakit yang sering terjadi di daerah beriklim tropis, seperti Indonesia. Hal ini ditunjang dengan keadaan udara yang lembab, berdebu serta temperatur yang hangat sehingga mikroba dapat tumbuh dengan subur. Infeksi dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, riketsia, jamur dan protozoa (Gibson, 1996).

Penyakit infeksi yang banyak diderita masyarakat diantaranya infeksi Enterobakteria, dari golongan *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*. Infeksi Enterobakteria dari golongan *Escherichia* yang sering terjadi, yaitu *Escherichia coli* (*E. coli*). *E. coli* secara alami hidup dalam saluran pencernaan, dan pada umumnya tidak menyebabkan penyakit bila masih berada dalam usus, tetapi dapat menyebabkan penyakit pada saluran kencing, paru-paru, saluran empedu, peritrium, dan saluran otak (Jawetz *et al.*, 2007). Sedangkan bakteri *Streptococcus* merupakan organisme yang terdapat banyak di alam, yang sebagian kelompok dari *Streptococcus* merupakan flora normal pada manusia, dan kelompok lain merupakan penyebab penyakit-penyakit penting pada hewan dan manusia (Jawetz *et al.*, 2007).

Ditemukannya jenis-jenis kuman baru, sifat yang baru dari kuman dan jenis infeksi merupakan bukti bahwa kuman mampu mengadaptasikan diri terhadap lingkungannya (Sujudi, 1994). Resistensi bakteri terhadap obat-obatan merupakan salah satu proses alamiah yang dilakukan¹ organisme untuk mengembangkan toleransi terhadap keadaan lingkungan yang baru (Pelczar dan Chan, 1988). Resistensi bakteri terhadap antibiotik membuat masalah yang dapat menggagalkan terapi dengan antibiotik (Wattimena *et al.*, 1991). Salah satu contoh resistensi adalah *E. coli* yang menghasilkan beta laktamase, sehingga bisa resisten terhadap agen beta laktam, seperti ampicilin dan amoksisilin (Levinson, 2004). Selain itu, *E. coli* juga resisten terhadap trimetoprim (Kasper *et al.*, 2005).

Penyakit infeksi pada manusia dan hewan dapat menurunkan kesehatan tubuh sehingga mengakibatkan penurunan produktivitas dan reproduktivitas bahkan kematian (Anonim, 2002). Diperkirakan 80% penduduk dunia menggantungkan pengobatannya pada obat tradisional dalam bentuk ekstrak atau konstituen aktifnya (Heyne, 1987). Tanaman berkhasiat obat telah diteliti dan dipelajari secara alamiah. Hasilnyapun mendukung bahwa tanaman obat memang memiliki kandungan zat-zat atau senyawa yang secara klinis terbukti bermanfaat bagi kesehatan (Muhlisah, 2003).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat adalah tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.). Sudah sejak lama tanaman ini dipercaya dapat menyembuhkan infeksi yang disebabkan oleh beberapa spesies bakteri. Misalnya untuk mengobati sariawan, obat luar, wasir, gangguan pencernaan (misalnya mencret), dan borok. Salah satu bagian tanaman manggis yang

digunakan untuk pengobatan adalah bagian kulitnya. Di masyarakat, kulit buah manggis digunakan untuk mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, dan sembelit. Lebih dalamnya, kulit buah yang mengandung resin sangat manjur untuk mengobati diare kronik pada anak dan disentri. Kulit buah manggis mengandung senyawa xanton yang hanya dihasilkan oleh genus *Garcinia* yang meliputi mangostin, mangostenol, mangostinon A, mangostinon B, trapezifolixanton, tovofilin B, alfa mangostin, beta mangostin, garsinon B, mangostanol, flavonoid epikatesin, dan gartanin, yang sangat bermanfaat untuk kesehatan (Burkill,1994).

Pada penelitian sebelumnya, telah dievaluasi bahwa aktivitas dari kulit manggis dapat menekan bengkak dan mengurangi rasa nyeri akibat jerawat, yang ditimbulkan oleh *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus epidermidis*. Ekstrak kulit buah manggis dapat menghambat pertumbuhan kedua bakteri tersebut dengan nilai MIC 0,039 µg/mL (Chomnawang *cit* Chaverri *et al.*, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Linuma *et al.* (1996), juga menunjukkan aktivitas antibakteri dari alfa mangostin terhadap 49 spesies bakteri, salah satunya adalah *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA), dengan MIC 15,7-12,5 µg/mL. Namun belum terdapat penelitian tentang aktivitas antibakteri alfa mangostin terhadap bakteri *E. Coli* dan bakteri *Streptococcus sp.* Hanya terdapat penelitian tentang penggunaan kulit buah manggis untuk mengobati diare yang digunakan oleh beberapa kelompok masyarakat. Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, maka perlu dilakukan pengujian aktivitas antibakteri alfa mangostin terhadap bakteri *E. Coli* multiresisten antibiotik dan bakteri *Streptococcus sp.*

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dibuat perumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah alfa-mangostin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* multiresisten antibiotik dan bakteri *Streptococcus sp.*?
2. Barapakah Kadar Bunuh Minimum (KBM) dari alfa-mangostin terhadap bakteri *Escherichia coli* multiresisten antibiotik dan bakteri *Streptococcus sp.*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini antara lain adalah :

1. Untuk mengetahui aktivitas antibakteri alfa-mangostin terhadap bakteri *Escherichia coli* multiresisten antibiotik dan bakteri *Streptococcus sp.*
2. Untuk mengetahui Kadar Bunuh Minimum (KBM) alfa-mangostin terhadap bakteri *Escherichia coli* multiresisten antibiotik dan bakteri *Streptococcus sp.*

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

a. Sistematika Tanaman

Kingdom	: Plantae (tumbuh-tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta (tumbuhan berbiji)
Sub-divisi	: Angiospermae (berbiji tertutup)
Kelas	: Dicotyledoneae (biji berkeping dua)
Ordo	: Guttiferanales
Famili	: Guttiferae
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L. (Rukmana, 1995)

b. Spesifikasi Tanaman

1). Nama Daerah

Di Asia Tenggara, manggis dikenal dengan banyak nama, seperti manggis di Malaysia, kadang dikenal nama *setor*, *mesetor*, atau *sementah*. *Manggustan* atau *manggis* sering disebut di Filipina, *mongkhul* di Kamboja, *mangkhud* di Laos, *dodol* atau *mangkhut* di Thailand, dan *cay mang cut* di Vietnam, *mangustai* di Tamil. Di Perancis disebut *mangostanaier*, *mangouste*, atau *mangostier*, di Spanyol disebut *mangostan*, di Jerman *mangostane*, di Belanda *mangoestan* atau *manggis*, sedangkan di Portugis dikenal dengan *mangosta* atau *mangusta*. Di Indonesia pun, manggis mempunyai beberapa nama daerah (lokal), seperti di Minangkabau disebut manggih, dan di Jawa Barat (Sunda) dikenal dengan nama manggu.

2). Morfologi Tanaman Manggis

Tanaman manggis berbentuk pohon, selalu hijau, tinggi 6-20 m. Batang tegak, batang pokok jelas, kulit batang cokelat, memiliki getah kuning. Daunnya tunggal, duduk daun berhadapan atau bersilang berhadapan, mengkilat di permukaan, permukaan atas hijau gelap permukaan bawah hijau terang, bentuk elips memanjang. Buahnya berbentuk bola tertekan, garis tengah 3,5-7 cm, ungu tua, dengan kepala putik duduk (tetap), kelopak tetap, dinding buah tebal, berdaging, ungu, dengan getah kuning. Biji diselimuti oleh selaput biji yang tebal berair, putih, dapat dimakan (termasuk biji yang gagal tumbuh sempurna). Waktu berbunga Mei-Januari. Tumbuhan ini dapat tumbuh di Jawa pada ketinggian 1-1000 m dpl pada berbagai tipe tanah (pada tanah liat dan lempung yang kaya bahan organik),

sering sebagai tanaman buah. Iklim yang diperlukan adalah adanya kelembaban dan panas dengan curah hujan yang merata (Sudarsono, 2002).

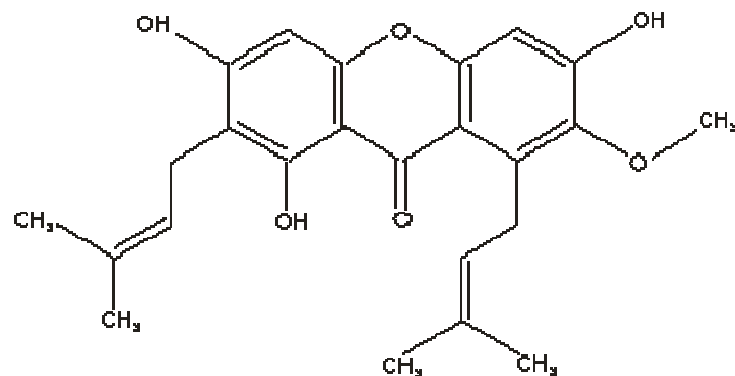
Perbanyakan tanaman dapat dilakukan dengan biji yang telah dikecambahkan terlebih dahulu dalam kantong plastik (segera setelah dikeluarkan dari buah). Kecambah dapat ditanam di lapangan setelah berumur 2 - 3 tahun, dengan jarak tanam 10 m. Tanaman muda harus dilindungi dan akan berbuah setelah berumur 8-15 tahun. Pohon yang dipupuk akan lebih cepat berbuah. Tingkat keberhasilan perbanyakan dengan metode kultur jaringan turus kuncup ketiak daun menggunakan *Indole Butyric Acid* (IBA) sangat kecil (Sudarsono, 2002).

c. Kandungan Kimia Manggis

Selain buah, kulit buah manggis juga dimanfaatkan sebagai pewarna alami dan bahan baku obat-obatan. Kulit buah mengandung senyawa xanton yang meliputi mangostin, mangostenol, mangostinon A, mangostenon B, trapezifolixanton, tovopilin B, alfa mangostin, beta mangostin, garcinon B, mangostanol, flavonoid epikatesin, dan gartanin. Senyawa tersebut sangat bermanfaat untuk kesehatan. Senyawa xanton tersebut hanya dihasilkan dari genus *Garcinia*. Pada kulit pohon manggis terdapat tanin (Abbiw, 1990). Kulit buahnya mengandung 7-13% tanin, dan bijinya mengandung 3% minyak (Burkill, 1994), resin, dan zat pahit yang dinamakan mangostin. Menurut Nadkarni (1999), pada kulit buah manggis terdapat 5,5% tanin, resin yang berwarna kuning kristalin dan zat pahit yang dinamakan mangostin ($C_{20}H_{22}O_5$) atau mangosim. Kesemuanya

itu diisolasi dari kulit buah manggis. Daging buahnya mengandung sakarosa, dekstrosa, dan kerrellose, sehingga dapat dimakan (Jayaweera, 1981).

Lebih dari 60 senyawa xanton diisolasi dari bagian tanaman manggis yang berbeda, antara lain β -mangostin, 1-isomangostin, 3-isomangostin, 9-hidroksikalabaxanton, 8-deoksigartanin, demetilkalbaxanton, garsinon B, garsinon D, garsinon E, gartanin, mangostanol, mangostanin, dan mangostinon (Ji *et al.*, 2007; Walker, 2007).



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Alfa Mangostin.

Alfa mangostin merupakan metabolit baru dari 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-di(3-metil-2-butenil) xanton yang ditemukan pada kulit buah *Garcinia mangostana* dan mempunyai nama IUPAC (1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on) (Sudarsono, 2002).

Kulit kayu, kulit buah, dan lateks kering *Garcinia mangostana* mengandung sejumlah zat warna kuning yang berasal dari dua metabolit yaitu mangostin dan beta mangostin yang berhasil diisolasi. Mangostin merupakan komponen utama sedangkan beta mangostin merupakan konstituen minor (Sudarsono, 2002).

d. Khasiat Manggis

Dalam bidang kesehatan kulit buah digunakan untuk mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, sembelit. Buah yang mengandung resin digunakan untuk mengobati disentri dan diare. Kulit batang digunakan untuk mengatasi nyeri perut. Akar untuk mengatasi haid yang tidak teratur. Menurut hasil penelitian kulit buah manggis memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan dan antimetastasis pada kanker usus (Tambunan, 1998). Ekstrak kulit manggis mempunyai aktivitas melawan sel kanker meliputi kanker payudara, hati, dan leukemia. Selain itu, juga digunakan untuk antihistamin, antiinflamasi, menekan sistem saraf pusat, dan tekanan darah, serta antiperadangan. Sedangkan getah kuning dimanfaatkan sebagai bahan baku cat dan insektisida. Efek biologi dan farmakologi, rebusan kulit buah manggis mempunyai efek antidiare. Buah manggis muda memiliki efek speriniostatik dan spermisida (Sudarsono dkk., 2002).

2. Ekstraksi

Ekstraksi atau penyarian merupakan peristiwa perpindahan masa zat aktif larut dalam cairan penyari. Pada umumnya penyarian akan bertambah baik apabila luas permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari semakin besar (Anonim, 1988). Penyarian dipengaruhi oleh derajat kehalusan serbuk dan perbedaan konsentrasi yang terdapat mulai dari pusat butir serbuk simplisia sampai ke permukaannya, maupun pada perbedaan konsentrasi yang terdapat lapisan batas, sehingga suatu titik akan dicapai, oleh zat-zat yang tersari jika ada daya dorong yang cukup untuk melanjutkan perpindahan massa. Makin besar

perbedaan konsentrasi, makin besar daya dorong tersebut hingga makin cepat penyarian (Anonim, 1986).

Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan semimum mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 1989). Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi antara lain pelarut untuk ekstraksi polar (air, etanol, metanol, dan sebagainya), pelarut untuk ekstraksi semi polar (etil asetat, diklormetan, dan sebagainya), dan pelarut untuk ekstraksi non polar (heksana, petroleum eter, kloroform, dan sebagainya) (Sarker *et al.*, 2006).

Metode dasar penyarian ada beberapa yaitu maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan dalam metode penyarian tersebut sebaiknya disesuaikan dengan kepentingan untuk memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986). Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Maserasi merupakan cara ekstraksi yang paling sederhana. Bahan simplisia yang dihaluskan sesuai dengan syarat-syarat farmakope (umumnya terpotong-potong atau berupa serbuk kasar) disatukan dengan bahan pengekstraksi. Selanjutnya rendaman tersebut disimpan terlindung dari cahaya (mencegah reaksi yang dikatalisis cahaya atau perubahan warna) dan diaduk kembali. Waktu maserasi pada umumnya 5 hari, karena biasanya setelah waktu tersebut, keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan yang masuk dalam cairan telah tercapai. Keadaan diam selama maserasi menyebabkan turunnya perpindahan bahan aktif. Untuk mencegahnya, dapat dilakukan dengan pengadukan, yang bertujuan agar keseimbangan konsentrasi bahan dalam cairan cepat tercapai (Voigt, 1994).

3. Isolasi

Isolasi adalah proses pengambilan suatu komponen tertentu dalam keadaan murni dari suatu ekstrak. Kelarutan (hidrofobisitas atau hidrofilisitas), sifat asam basa, stabilitas, dan ukuran molekul merupakan gambaran umum molekul yang sangat membantu dalam menentukan proses isolasi. Jika mengisolasi suatu senyawa yang sudah diketahui atau dari sumber yang baru, dapat dicari informasi dari literatur mengenai sifat kromatografi senyawa target tersebut, sehingga mudah untuk menentukan metode isolasi yang sesuai. Tetapi akan lebih sulit untuk menentukan prosedur isolasi untuk ekstrak dengan kandungan senyawa yang sama sekali belum diketahui tipe senyawanya (Sarker *et al.*, 2006).

4. Bakteri

Bakteri termasuk dalam golongan prokariot, dapat bereproduksi secara aseksual, yaitu melalui pembelahan, pembentukan tunas dan pembentukan lamena serta secara seksual (Assani, 1994). Bakteri mempunyai diameter 0,2-5 μm , asam nukleat berupa DNA dan RNA dan ribosom 70S, bereplikasi secara pembelahan biner dan hidup pada sel tuan rumah untuk pertumbuhannya (Levinson, 2004).

Morfologi bakteri dibagi dalam tiga bentuk utama, yaitu kokus, batang, dan spiral (Assani, 1994). Perbedaan bentuk dari bakteri yang membedakan kekerasan dinding sel (Levinson, 2004). Bakteri dibagi atas bakteri yang positif Gram dan negatif Gram tergantung pada responsnya bila diwarnai dengan pewarnaan kuman menurut Gram (Assani, 1994). Faktor-faktor yang harus dikontrol selama pertumbuhan bakteri meliputi nutrisi, pH, temperatur, aerasi, konsentrasi garam, dan kekuatan ionik medium (Jawetz *et al.*, 2005).

Patogenesis infeksi bakteri meliputi permulaan awal dari infeksi hingga mekanisme timbulnya tanda dan gejala penyakit. Ciri-ciri bakteri patogen yaitu mempunyai kemampuan untuk menularkan, melekat pada sel inang, menginvasi sel inang dan jaringan, mampu untuk meracuni, dan mampu untuk menghindar dari sistem kekebalan inang. Infeksi dapat terjadi pada inang apabila bakteri mempunyai salah satu atau semua ciri-ciri di atas (Jawetz *et al.*, 2005).

5. *Escherichia coli*

a. Sistematika Bakteri

Domain	: <i>Bacteria</i>
Kingdom	: <i>Proteobacteria</i>
Kelas	: <i>Gamma Proteobacteria</i>
Ordo	: <i>Enterobacteriales</i>
Famili	: <i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Escherichia</i>
Spesies	: <i>Escherichia coli</i> (Kleyn, 2001).

b. Spesifikasi

Bakteri *E. coli* berbentuk batang pendek termasuk bakteri Gram negatif yang membentuk rantai. Dalam keadaan pembiakan yang tidak cocok dapat terjadi bentuk filamen yang panjang, jarang terdapat kapsul, terjadi pergerakan pada sebagian strain *E. coli*. Bakteri ini membentuk koloni bulat konveks, halus dengan tepi yang nyata (Jawetz *et al.*, 2007).

Dinding sel bakteri Gram negatif merupakan struktur yang berlapis-lapis dan sangat kompleks. Komponen khusus dinding sel merupakan selaput ganda

fosfolipid ini diganti dengan molekul polisakarida. Bakteri *E. coli* pada umumnya tidak menyebabkan penyakit bila masih berada dalam usus, tetapi dapat menyebabkan penyakit pada saluran kencing, paru-paru, saluran empedu, peritonium, dan saluran otak bila mencapai jaringan di luar saluran pencernaan, pada keadaan yang kurang baik seperti prematur, usia tua, terserang penyakit lain, setelah imunisasi, bakteri ini dapat mencapai saluran darah dan akan terjadi sepsis (Jawetz *et al.*, 2007).

Escherichia coli merupakan bagian terbesar dari flora normal usus. Beberapa strain menghasilkan enterotoksin, karena sifat gen yang dibawa dalam plasmid (Jawetz *et al.*, 2005). Penyakit karena *Escherichia coli* kebanyakan diderita oleh pasien yang menjalani rawat inap rumah sakit, ditularkan lewat urin, atau infeksi peritoneal serta pada orang yang melakukan perjalanan jauh (Levinson, 2004). Infeksi *Escherichia coli* yang masih peka terhadap antibiotik dapat diterapi menggunakan agen beta laktam seperti penisilin dan ampisilin; golongan sefalosporin golongan I; golongan aminoglikosida; dan kloramfenikol serta tetrasiklin, namun pengobatan menggunakan antibiotik ini sering menyebabkan resistensi bakteri. Sedangkan pengobatan untuk bakteri *Escherichia coli* yang sudah mempunyai sifat resisten dapat diterapi menggunakan sefalosporin golongan II, III, IV; florokuinolon, monobaktam, dan karbapenem (Kasper *et al.*, 2005).

6. *Streptococcus sp.*

a. Sistematika Bakteri

Domain	: <i>Bakteria</i>
Kingdom	: <i>Proteobacteria</i>
Kelas	: <i>Gamma Proteobacteria</i>
Ordo	: <i>Enterobacteriales</i>
Famili	: <i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Streptococcus</i> (Kleyn, 2001).

b. Spesifikasi

Streptococcus adalah bakteri sferis gram positif yang mempunyai ciri khas berpasangan atau membentuk rantai selama pertumbuhannya. Organisme ini banyak terdapat di alam. Beberapa kelompok *Streptococcus* merupakan flora normal manusia, dan kelompok lainnya berhubungan dengan penyakit-penyakit penting yang sebagian disebabkan oleh infeksi *Streptococcus*, maupun proses sensitisasi terhadap bakteri ini. *Streptococcus* merupakan kelompok bakteri yang heterogen, dan tidak ada system yang dapat mengklasifikasikannya (Jawetz *et al.*, 2007). Namun pada tahun 1933, Rebecca Lancefield mengklasifikasikan *Streptococcus* ke dalam 18 kelompok, yaitu kelompok A sampai dengan kelompok R berdasarkan komposisi antigenik pada substansi dinding sel grup-spesifik. *Streptococcus* juga dapat dikelompokkan berdasarkan pola hemolisis pada agar darah, yaitu α hemolisis, β hemolisis, atau tidak ada hemolisis (Jawetz *et al.*, 2007).

Beberapa spesies *Streptococcus* dapat menyebabkan penyakit infeksi pada hewan dan manusia. Pada manusia misalnya dapat menyebabkan infeksi nasofaring, endokarditis, infeksi kulit, infeksi saluran kemih, dan infeksi rongga

mulut (Jawetz *et al.*, 2007). Sedangkan pada hewan *Streptococcus* dapat menyebabkan infeksi pada ikan budidaya seperti ikan nila. Spesies yang dapat menyebabkan infeksi ini adalah *Streptococcus sp.* dan *sp. Enterococcus* (Austin dan Austin, 1993).

Pengobatan pada infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus* ini di antaranya menggunakan eritromisin dan penisilin. Untuk mengoptimalkan daya bakterisidal penisilin terhadap *Streptococcus*, dapat dikombinasikan dengan aminoglikosida. Pengobatan menggunakan tetrasiklin sudah tidak banyak digunakan karena telah banyak spesies *Streptococcus* yang mempunyai sifat resisten terhadap antibiotik ini. (Jawetz *et al.*, 2007).

7. Antibakteri

Antibakteri adalah salah satu senyawa yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme dan dalam konsentrasi kecil mampu menghambat serta membunuh proses kehidupan suatu mikroorganisme (Jawetz *et al.*, 2005). Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibakteri dapat dibagi menjadi lima kelompok :

a. Antibakteri yang menghambat metabolisme sel bakteri.

Bakteri membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Berbeda dengan mamalia yang mendapatkan asam folat dari luar, kuman patogen harus mensintesis sendiri asam folat dari asam amino benzoat (PABA) untuk kebutuhan hidupnya. Apabila antibakteri bersaing dengan PABA untuk diikutsertakan dalam pembentukan asam folat, maka terbentuk analog asam

folat yang nonfungsional. Akibatnya, kehidupan mikroba akan terganggu (Setiabudy dan Gan, 1995).

b. Antibakteri yang menghambat sintesis dinding sel bakteri.

Dinding sel bakteri merupakan lapisan luar yang kaku, yang digunakan bakteri untuk dapat mempertahankan bentuk dan melindungi membran protoplasma yang ada pada tubuh bakteri (Jawetz *et al.*, 2001). Dinding sel bakteri terdiri dari polipeptidoglikan yaitu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida). Penghambatan reaksi dalam proses sintesis dinding sel dapat menyebabkan tekanan osmotik dalam sel bakteri lebih tinggi daripada di luar sel. Maka kerusakan dinding sel bakteri akan menyebabkan lisis yang merupakan dasar efek bakterisidal pada kuman yang peka (Setiabudy dan Gan, 1995).

c. Antibakteri yang mengganggu keutuhan dan permeabilitas membran sel bakteri.

Kerusakan pada membran sel bakteri dapat mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan sel atau terjadi kematian sel (Pelczar dan Chan, 1998), keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba yaitu protein, asam nukleat, nukleotida, dan lain-lain (Setiabudy dan Gan, 1995). Salah satu zat yang dapat merusak membran sel tersebut adalah polimiksin, yaitu suatu senyawa amonium-kuartern yang bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel bakteri dapat merusak membran sel (Setiabudy dan Gan, 1995).

d. Antibakteri yang menghambat sintesis protein sel bakteri.

Tetrasiklin merupakan salah satu antibiotik yang dapat menghambat sintesis protein dengan cara berikatan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino (Setiabudy dan Gan, 1995).

- e. Antibakteri yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel bakteri.

Rifampisin merupakan salah satu antibiotik yang dapat menghambat sintesis asam nukleat dengan cara berikatan dengan enzim polimerase-RNA sehingga menghambat sintesis RNA dan DNA oleh enzim tersebut (Setiabudy dan Gan, 1995).

8. Resistensi Bakteri

Ditemukannya jenis-jenis kuman baru, sifat-sifat yang baru dari kuman dan jenis infeksi, merupakan bukti bahwa kuman mampu mengadaptasikan diri terhadap lingkungannya (Sujudi, 1994). Resistensi bakteri terhadap obat-obatan merupakan salah satu proses alamiah yang dilakukan oleh organisme untuk beradaptasi dan untuk mengembangkan toleransi terhadap keadaan lingkungan yang baru (Pelczar dan Chan, 1988).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik membuat masalah yang dapat menggagalkan terapi dengan antibiotik. Resistensi dapat merupakan masalah individual epidemiologik. Resistensi adalah ketahanan mikroba terhadap antibiotik tertentu yang dapat berupa resistensi alamiah, resistensi karena adanya mutasi spontan (resistensi kromosomal), atau resistensi karena perpindahan gen yang resisten atau faktor R atau plasmid (resistensi silang) (Wattimena *et al.*, 1991).

Penyebab dari kegagalan terapi menggunakan antibakteri, yang dapat menyebabkan timbulnya resistensi bakteri sendiri dikelompokkan menjadi beberapa hal, antara lain :

a. Inaktivasi obat

Ketidak efektifan obat dapat dihasilkan dari enzim spesifik seperti β laktamase yang diproduksi oleh bakteri penyumbat sistem kerja antibiotika, misalnya antibiotika gagal melewati membran sel.

b. Perubahan target obat

Bakteri dapat merubah protein pengikat penisilin (PBPs/Penicillin Binding Proteins), sebagai contoh adalah MRSA yang terjadi perubahan PBPs, sehingga β -laktam tidak dapat berikatan dengan komponen sel bakteri. Contoh lain adalah resistensi eritromisin melalui perubahan subunit ribosom 50s.

c. Berkurangnya keutamaan area target kerja antibakteri

Sebagai contoh adalah pada kasus pengobatan asbes. Antibakteri golongan sulfonamid bekerja dengan cara menghambat sintesis asam folat. Namun, pada kondisi asbes bakteri tidak membutuhkan asam folat yang digunakan untuk mensintesis nukleotida DNA. Karena di dalam sel asbes terdapat banyak sekali sel mati, yang juga terdapat banyak nukleotida yang digunakan bakteri untuk sintesis DNA.

d. Berkurangnya jalur antibakteri menuju sel target

Bakteri dapat mengubah membran protein terluarnya, misalnya porin, yang digunakan antibakteri untuk masuk ke dalam sel bakteri, sehingga jalan masuk tersebut ditutup.

e. Produksi berlebih pada sel target

Sebagai contoh adalah trimetoprim. Bakteri mampu memproduksi DHFR (Dihidrofolat Reduktase) secara berlebihan untuk menghambat kerja trimetoprim.

f. Kegagalan untuk mengaktifkan prodrug non aktif

Sifat resistensi bakteri ini dikelompokkan menjadi 2, yaitu:

1. Resistensi Alamiah

Resistensi alamiah merupakan sifat bakteri yang tidak peka terhadap antibiotik tertentu karena merupakan sifat alamiah yang tidak dapat diganggu oleh antibiotik tersebut. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya reseptor dinding sel yang cocok terhadap antibiotik, sehingga dinding sel tidak dapat ditembus oleh antibiotik. Oleh sebab itu, antibiotik tersebut mempunyai kekosongan dalam spektrum kerjanya (Wattimena *et al.*, 1991).

2. Resistensi Kromosomal

Resistensi kromosomal merupakan mutasi yang terjadi secara spontan pada gen kromosom dengan frekuensi $1:10^7$ – $1:10^{12}$. Resistensi ini juga dapat menyebabkan resistensi silang, karena pemindahan kromosom yang telah termutasi dapat menyebabkan populasi resisten baru.

Resistensi kromosomal dibagi menjadi 2, yaitu :

- a. Resistensi kromosom primer yaitu terjadinya mutasi sebelum pengobatan dengan antibiotik dan selama pengobatan terjadi seleksi bibit yang resisten.
- b. Resistensi kromosom sekunder yaitu mutasi yang terjadi selama kontak dengan antibiotik, kemudian terjadi seleksi bibit yang resisten (Wattimena *et al.*, 1991).

9. Uji Aktivitas Antibakteri

Pemilihan metode uji yang tepat sangatlah penting dalam uji aktivitas antibakteri. Penggunaan metode standar sangat penting untuk mengendalikan semua faktor yang mempengaruhi aktivitas suatu antimikroba. Uji aktivitas antibakteri mempunyai tujuan mengukur aktivitas daya antibakteri dari suatu

senyawa kimia terhadap bakteri, menentukan konsentrasi suatu antibakteri terhadap cairan badan atau jaringan, dan kepekaan suatu antibiotik terhadap konsentrasi-konsentrasi obat yang dikenal (Jawetz *et al.*, 2005). Uji aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan metode antara lain :

a. Metode dilusi

Metode ini menggunakan antibakteri dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau agar. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji kepekaan cara dilusi cair menggunakan tabung reaksi ataupun *microdilution plate*. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah bahwa uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antibakteri yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri. Pada Metode dilusi cair, masing-masing konsentrasi obat ditambahkan suspensi bakteri dalam media dan pada metode dilusi padat tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, lalu ditanami bakteri (Jawetz *et al.*, 2005).

b. Metode difusi

Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun demikian, standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik (Jawetz *et al.*, 2005).

10. Uji Sensitifitas Bakteri

Setiap spesies mikroorganisme memiliki tingkatan kerentanan yang berbeda-beda terhadap berbagai antibiotik. Kerentanan tersebut dapat berubah,

terutama selama pengobatan. Oleh karena itu, suatu laboratorium klinis harus membuat diagnosis yang tepat serta menentukan kerentanan organisme terhadap suatu antibiotik (Pelczar dan Chan, 1988). Adapun beberapa uji sensitifitas, di antaranya adalah :

a. Dilusi cair atau dilusi padat

Pada prinsipnya, antibakteri diencerkan sampai diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair, masing-masing konsentrasi obat ditambah suspensi bakteri pada media. Sedangkan pada dilusi padat, tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, lalu ditanami bakteri (Anonim, 1993).

b. Difusi

Cara ini menggunakan media Mueller Hinton (MH). Uji sensitifitas menggunakan metode difusi ini terdapat beberapa cara, di antaranya adalah :

1) Kirby Bauer

Cara pembacaan hasil dari metode ini adalah jika tidak ada penghambatan, perkembangan meluas dari cakram pada semua sisi dan organisme dilaporkan resisten (R). Jika terdapat zona hambatan di sekitar disk, harus diukur diameter zona hambatnya kemudian dibandingkan dengan tabel standard. Apabila masih sensitif diberikan simbol Susceptible (S). Pada beberapa kasus tidak dapat diidentifikasi apakah antibiotik tersebut sensitif atau resisten. Untuk kasus tersebut diberi simbol (I) atau Intermediet (Morello, 2003).

2) Joan-Stokes

Joan-Stokes merupakan metode dengan cara membandingkan radius zona hambatan yang terjadi antara bakteri kontrol yang sudah diketahui

kepekaannya terhadap suatu antibiotik dengan isolat bakteri yang diuji. Pada cara ini, prosedur tes sensitifitas untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar (Morello, 2003).

3) Cara Sumuran

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 mL BHI cair, diinkubasi pada 37°C selama 5-8 jam. Suspensi ditambah dengan akuades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10^8 CFU per mL. Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri, lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media agar hingga rata. Media agar dibuat sumuran dengan diameter tertentu, kemudian larutan antibakteri diteteskan ke dalam sumuran, diinkubasi pada 37°C selama 18-24 jam (Anonim, 1993).

4) Cara *Pour Plate*

Prinsip dari cara ini adalah diletakkannya disk antibakteri di atas media MH yang telah diolesi suspensi bakteri, kemudian diinkubasi pada 37°C selama 18-24 jam (Anonim, 1993).

11. Media

Medium pertumbuhan yang baik harus mengandung seluruh nutrisi yang dibutuhkan oleh organisme untuk perkembangannya, dan sejumlah faktor seperti pH, temperatur, dan aerasi harus benar-benar dikontrol (Jawetz *et al.*, 2005). Nutrien yang diperlukan adalah hidrogen, sumber karbon, sumber nitrogen, mineral, faktor pertumbuhan seperti asam amino, purin, pirimidin, dan vitamin (Jawetz *et al.*, 2005).

Syarat-syarat yang dipenuhi dalam pembuatan media adalah :

a. Susunan makanan

Media yang digunakan untuk pertumbuhan harus mengandung air, sumber karbon, sumber nitrogen, mineral, vitamin, dan gas (Jawetz *et al.*, 2005).

b. Tekanan osmose

Sifat-sifat bakteri juga seperti sifat-sifat sel yang lain terhadap tekanan osmose. Maka bakteri untuk pertumbuhannya membutuhkan media yang isotonis (Jawetz *et al.*, 2005).

c. Derajat keasaman

Pada umumnya bakteri membutuhkan pH sekitar netral (Jawetz *et al.*, 2005).

d. Temperatur

Umumnya bakteri yang patogen membutuhkan temperatur sekitar 37°C sesuai dengan suhu tubuh (Jawetz *et al.*, 2005).

e. Sterilisasi

Sterilisasi media merupakan syarat yang sangat penting. Untuk mendapatkan suatu media yang steril maka setiap tindakan serta alat-alat yang digunakan harus disterilkan dahulu dan dalam pengerjaannya haruslah aseptik (Jawetz *et al.*, 2005).